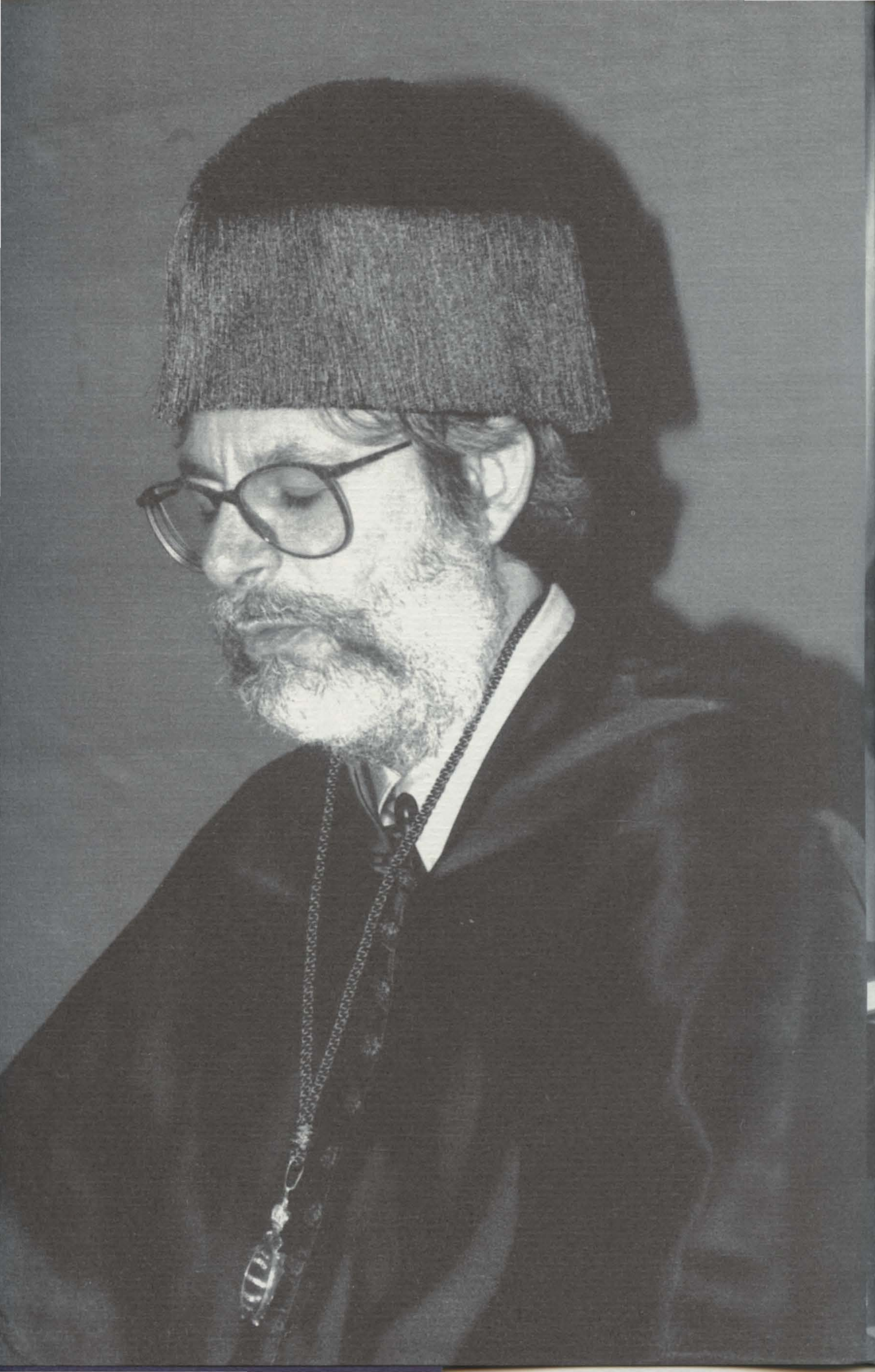
Universitat Rovira i Virgili

# Investidura com a doctor honoris causa de l'Excm. Sr. Ángel Carlos Pellicer

Sessió acadèmica extraordinària,
16 de maig de 1997

Investidura com a doctor honoris causa
de l'Excm. Sr. Ángel Carlos Pellicer



# Investidura com a doctor honoris causa de l'Excm. Sr. Ángel Carlos Pellicer

Sessió acadèmica extraordinària,
16 de maig de 1997

Universitat Rovira i Virgili
Tarragona

Edició de la Secretaria General de la Universitat
Producció del Servei de Publicacions



Imprès per Gràfiques Arrels
Polígon Francolí Parcel·la núm. 3 (Tarragona)

Dipòsit Legal: T 1.667-1997

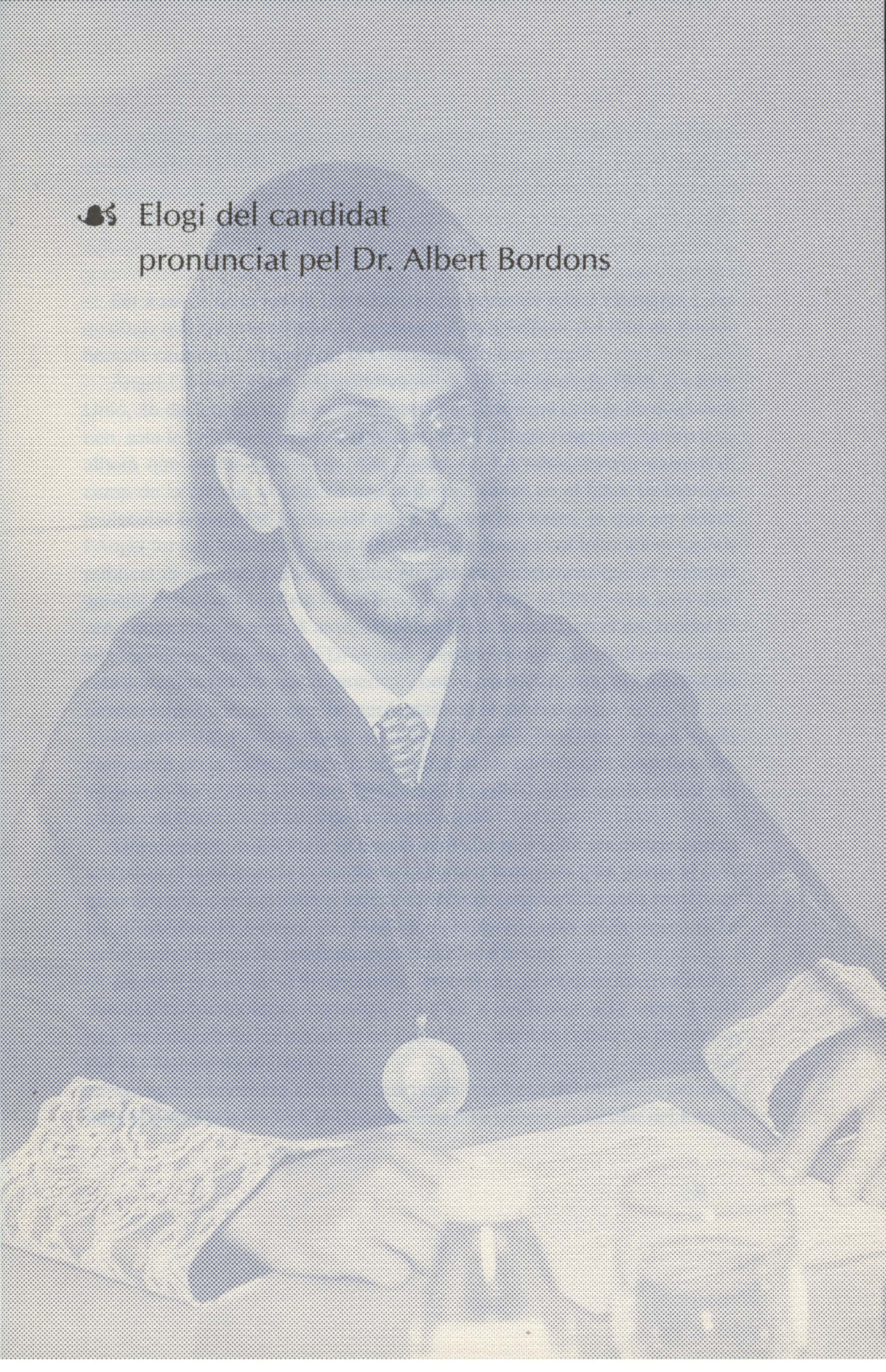
# Índex

Elogi del candidat 7
pronunciat pel Dr. Albert Bordons

Discurs d'investidura 17
pronunciat pel Dr. Ángel Carlos Pellicer

Paraules de benvinguda 27
pronunciades pel Dr. Joan Martí i Castell
Rector de la Universitat

## Elogi del candidat pronunciat pel Dr. Albert Bordons



Per a mi és un privilegi i una satisfacció posar de relleu els mèrits i les qualitats que fan mereixedor el professor Ángel Pellicer del títol de doctor honoris causa en Ciències per la Universitat Rovira i Virgili.

Ángel Carlos Pellicer i Garrido va néixer el 5 d'agost de 1948 al carrer Unió, 26 de Tarragona. La seva infantesa transcorregué com la de qualsevol nen, sota la influència materna, que li ensenyà a llegir i escriure. Tanmateix, alhora que ell creixia i sense que encara no ho sabés, estava naixent el camp de la ciència al qual ell hauria de dedicar-se en el futur. La biologia molecular o genètica molecular estava posant les bases, ja que en néixer l'Ángel tot just feia quatre anys (el 1944) que Avery i col·laboradors havien publicat el resultat d'anys de feina en què es demostrava que el material genètic dels éssers vius era l'àcid desoxiribonucleic, el DNA. Uns anys després, quan l'Ángel tenia 5 anys, Watson i Crick anunciaren el seu model fisicoquímic d'estructura del DNA, que permeté explicar posteriorment com està guardada la informació genètica, com es manifesta, com es transmet als descendents i com pot canviar per mutació o recombinació.

Mentrestant, Pellicer passà pel Col·legi de les Teresines i després, als Hermanos de la Salle, on acabà el batxillerat als edificis que després esdevingueren les nostres facultats de Química i Lletres, de les quals tot just ara estem celebrant els 25 anys de la seva creació.

Des de petit, Ángel Pellicer tingué molt clar que volia ser metge com el seu pare, el qual exercia la medicina general a Tarragona i, en passar el curs preuniversitari, es traslladà a València, d'on és originària la seva mare, per tal d'estudiar la carrera de Medicina, la qual cursà amb unes notes excel·lents, d'entre les quals dinou matrícules d'honor.

Els darrers anys de la llicenciatura, arran de les pràctiques que realitzà al Servei d'Endocrinologia, començà a pensar a dedicar-se a la recerca dels orígens i causes de les malalties en lloc d'una possible dedicació professional al tractament pal·liatiu.

En acabar la carrera el 1971, aconseguí una beca del Ministeri per anar a fer el doctorat a Madrid, al Departament de Biologia Molecular del Institut

Gregorio Marañón, del Consell Superior d'Investigacions Científiques. Allà adquirí la formació en recerca de la mà del professor Salas, en el grup de l'eminent bioquímic Eladio Viñuela. Féu la tesi doctoral sobre la caracterització de polimerases de cèl·lules transformades en virus, amb la qual cosa assolí una molt bona experiència en les tècniques de cultius cel·lulars de mamífers, així com en les conseqüències de la transformació viral. Al mateix temps, aprofundí en el coneixement d'aquestes polimerases pel que fa a característiques fisicoquímiques i enzimàtiques. Amb això obtingué el títol de doctor en Medicina per la Universitat de Madrid el 1976.

Amb el seu brillant expedient, aquell mateix any aconseguí una beca postdoctoral de la Comissió de Cooperació Científica i Tècnica entre Espanya i els Estats Units per tal d'integrar-se en un grup de l'Institut de Recerca del Càncer a la Universitat de Colúmbia de Nova York, dirigit pel professor Axel. Des d'aleshores que Ángel Pellicer viu i treballa en aquella gran ciutat, on segueix consolidant la seva esplèndida trajectòria científica.

És ben manifest que per tal de desenvolupar plenament una formació en recerca cal fer estades en altres llocs on els temes que ens interessen siguin tractats amb més recursos humans, econòmics i tecnològics, com és el cas de moltes institucions dels Estats Units, si més no en el camp de la biologia molecular. Això era encara molt més evident a mitjans dels anys setanta, quan Pellicer hi va anar, ja que aquí, a part del delicat moment polític de l'inici de la transició que vivíem, les subvencions a la recerca encara eren ben migrades i el nivell científic no era gens comparable al que s'aconseguiria després, al llarg dels anys vuitanta. Per tant, podem considerar Pellicer com un dels eminents cervells del país que van anar a treballar allà on més fruit podrien donar i ha passat a formar part eminent del conjunt de científics procedents de tot el món que constitueix la comunitat científica nord-americana, i molt particularment la de Nova York, ciutat gresol per excel·lència, tot contribuint d'aquesta manera a fer avançar la ciència mundial.

Pel que fa als recursos importants que es dediquen a la recerca als Estats Units, la gran competitivitat que es dóna en aquella societat també hi és lògicament entre els científics, i per tal d'aconseguir finançament per treballar cal, en primer lloc, presentar uns objectius de recerca que siguin reals i després treballar amb molt d'esforç per obtenir uns resultats que permetin uns avenços que tinguin una clara aplicació i unes possibilitats de rendiment econòmic. Si els resultats no són atractius, molt difícilment es poden tornar a rebre subvencions, i només els científics excepcionals com Pellicer poden

tirar endavant. Això ens demostra la seva vàlua, ja que al llarg dels vint anys que fa que és allà ha anat aconseguint un gran nombre de projectes finançats de recerca, amb uns resultats sempre interessants i capdavanters. Hem de tenir en compte només que en els darrers set anys Pellicer ha treballat en onze projectes, tres dels quals són vigents. Una part important d'aquests diners provenen de l'Institut Nacional de la Salut nord-americà, molt relacionat amb les grans companyies farmacèutiques, amb el consegüent interès econòmic i competitiu.

Així, doncs, un cop a la Universitat de Colúmbia, Pellicer s'incorporà al grup del professor Axel, amb altres científics com Wigler i Silverstein. El professor Axel havia treballat prèviament en l'acció de les nucleases sobre el DNA i havia estat a principis dels setanta un dels primers a demostrar que alguns càncers tenien un origen víric. En arribar Pellicer, li encomanaren una part important del treball en l'estudi de diferents possibilitats d'introduir material genètic a cèl·lules de mamífer.

Cal recordar que aquells anys eren els del desenvolupament naixent i creixent de les tècniques bàsiques de DNA recombinant. A principis dels setanta Cohen i altres havien demostrat la possibilitat d'introduir DNA al bacteri Escherichia coli en forma de plasmidis o amb bacteriòfags, i per la mateixa època es desenvolupà l'ús dels enzims de restricció com a estris imprescindibles per tallar els DNA. Aquests descobriments, juntament amb la construcció de vectors adequats de clonació als procariotes, estaven obrint les portes a tota la tecnologia de DNA recombinant, que pocs anys després duria a terme la producció industrial, per bacteris, d'insulina humana i altres compostos, i a tota la revolució biotecnològica actual.

Ara bé, la introducció de DNA en cèl·lules de mamífer era molt difícil d'aconseguir quan Pellicer va arribar a Nova York. La tècnica de transformació utilitzada, basada en el coprecipitat de fosfat càlcic amb DNA, tenia un rendiment molt baix i molt variable, i era inespecífica. D'altra banda, calia un bon mètode d'introduir gens concrets per tal de poder fer recerca de l'expressió gènica en cèl·lules animals i humanes, i regular-la, aspectes íntimament lligats a l'estudi de malalties hereditàries i del càncer, entre altres.

Aleshores, Pellicer, amb la resta d'investigadors del grup al qual es va integrar plenament, després d'uns tres anys d'intensa dedicació, presentà els resultats dels experiments en què s'aconseguia per primer cop la introducció d'un DNA concret, el gen de la timidina quinasa del virus herpes, en

cèl·lules de mamífer mancades d'aquest gen. Poc temps després publicà la transfecció de gens cel·lulars, i a continuació la tècnica coneguda com cotransfecció o cotransformació, en què les cèl·lules dels cultius són exposades al gen de la timidina quinasa o altres, en presència d'un excés d'un altre DNA ben definit com el plasmidi pBR322 o el del bacteriòfag FiX174. Preparant sondes d'hibridació per a aquests DNA, se seleccionaren cèl·lules que al mateix temps havien incorporat el DNA de la timidina quinasa i es comprovà que aquestes cèl·lules transfectants eren estables, perquè havien incorporat aquest DNA exogen al seu genoma.

Aquests mètodes i altres de semblants de transfecció desenvolupats per Pellicer entre 1977 i 1980 suposaren un gran avenç en aquest camp, ja que permetien la introducció estable en cèl·lules de mamífer en cultiu de qualsevol gen clonat, o d'un gen no clonat per tal d'aïllar-lo mitjançant la transfecció. Dels diversos articles científics que publicaren Pellicer i el seu grup sobre aquest desenvolupament de la tecnologia de transferència gènica, cal destacar una ressenya que sortí a la prestigiosa revista Science l'any 1980, en la qual Pellicer consta com a primer autor dels deu signants, detall ben significatiu.

Aquell mateix any, amb la vàlua demostrada com a investigador postdoctoral als laboratoris de la Universitat de Colúmbia, Ángel Pellicer aconseguí una plaça de professor ajudant al Departament de Patologia, del Medical Center de la Universitat de Nova York, al mateix lloc on és ara. En aconseguir aquesta plaça i poder dirigir el seu grup de recerca, la carrera científica va aconseguir una embranzida ascendent. Com a dada curiosa, cal dir que força anys abans, a la mateixa Universitat de Nova York, el director del Departament de Bioquímica havia estat Severo Ochoa, que després seria guardonat amb el premi Nobel.

El mateix any 1980 Pellicer es casà amb Caridad Aguirre, natural de Cuba, i a partir d'aleshores, amb les bones perspectives professionals, s'instal·là definitivament, com a mínim fins ara, als Estats Units. Tanmateix, Pellicer segueix mantenint estrets lligams familiars i d'amistat amb Tarragona, on ve diversos cops a l'any, ja que, a més de molts amics, hi té la mare i el germà gran, metge també.

D'aquesta manera, ell segueix sentint-se molt identificat amb Tarragona i amb Catalunya, i naturalment segueix parlant en català i en castellà, fins i tot als seus laboratoris a Nova York, on hi ha una majoria de col·laboradors d'origen català, espanyol o hispanoamericà. D'altra banda, i anecdòtica-

ment, cal fer esment que és un bon aficionat del Barça i del Nàstic, i procura no perdre's els partits dels blaugranes que fan per la televisió, encara que sigui al centre gallec de Nova York. Les seves aficions naturalment no es limiten al futbol, sinó que també s'ho passa bé amb la història i els escacs, entre altres.

Així, doncs, un cop a la Universitat de Nova York, aplicà els coneixements adquirits en la transfecció de cèl·lules animals per estudiar les modificacions genètiques que produïen els virus del vaccí sobre les cèl·lules infectades. Però poc temps després començà a treballar amb el grup d'investigadors que anava formant en un tema certament relacionat científicament, però més apassionant quant a les possibles repercussions en la societat en general: les bases moleculars del càncer.

En relativament poc temps, uns tres anys fins al 1984, Pellicer i els seus col·laboradors portaren endavant amb èxit una sèrie d'experiments amb limfomes de ratolí induïts per radiacions i per compostos carcinògens com a sistema model d'estudi de l'oncogènesi, o sigui, dels gens relacionats amb el càncer. D'aquesta manera va demostrar que el DNA dels tumors contenia un oncogen «ras» activat que transformava les cèl·lules de cultiu en malignes i que les causes dels tumors eren mutacions puntuals d'una base del DNA. Amb aquests resultats i amb d'altres també importants en línies de recerca relacionades, només en aquell any 1984 Pellicer publicà vuit articles en revistes de prestigi, dels quals dos en l'esmentada Science.

En els anys posteriors el prestigi científic de Pellicer ja era ben palès i li començaren a ser atorgades distincions i premis de diverses institucions nord-americanes, com l'Irma Hirschl-Monique Weill Caulier Career Scientist Award el 1982, i la Leukemia Society of America Scholar el 1986. D'altra banda, ja amb anterioritat, des de 1983 formava part del Consell Científic del FIS (Fons d'Investigacions Sanitàries Espanyol). En l'àmbit català i espanyol també fou honorat amb la distinció Duran Reynals el 1984, la Medalla de la Orden Civil de Sanidad el 1985, el premi Marqués de Valdecilla el 1987, i la distinció de l'Associació Espanyola contra el Càncer l'any 1988. Posteriorment, el 1991 fou nomenat membre corresponent de la Reial Acadèmia de Medicina de València i membre de la International Academy of Oncology. Més recentment (1995) li ha estat atorgada la Medalla Narcís Monturiol de la Generalitat de Catalunya a la investigació i el setembre passat fou distingit amb la Medalla d'Argent de la Ciutat de Tarragona com a il·lustre tarragoní, tot coincidint amb les festes de Santa Tecla.

Mentrestant, Pellicer ha seguit treballant tots aquests anys sense descans en la línia encetada dels oncògens, caracteritzant cada cop més els mecanismes pels quals aquests són activats i les funcions que aquests gens tenen tant en les cèl·lules en transformació maligna com les que puguin tenir en els processos cel·lulars normals. Específicament ha estudiat sobretot els gens N-ras, que són activats en un percentatge significatiu de tumors humans. Tot treballant amb animals, ell i el seu grup han produït molts diversos tipus de tumors i n'han analitzat les molècules. Per determinar el paper exacte dels oncògens en aquests tumors, han construït diverses línies de ratolins transgènics que desenvolupen diferents tipus de neoplàsies i mimetitzen les característiques dels tumors dels quals l'oncogen havia estat aïllat prèviament.

L'anàlisi d'aquests mecanismes moleculars ha contribuït a confirmar la hipòtesi que un seguit de diverses mutacions gèniques en els oncògens són crítiques per al desenvolupament dels càncers. Actualment Pellicer està treballant en els processos cel·lulars en què estan involucrats aquests gens i també en estudis de teràpia gènica per tal de modificar els gens responsables dels càncers.

Amb l'augment del seu prestigi, al llarg d'aquests anys Pellicer ha anat aconseguint posicions de més categoria dins el Centre Mèdic de la Universitat de Nova York, fins a assolir el 1991 la plaça de catedràtic del Departament de Patologia que segueix ocupant en l'actualitat, com a director de recerca del seu propi grup i laboratori. Com a professor, naturalment també ha impartit al llarg d'aquests anys diversos cursos de les matèries de Biologia Molecular i Cel·lular, Virologia, Oncologia Viral, Genètica Humana i Oncologia Molecular.

Cal recordar al respecte que el treball de recerca dut a terme per Pellicer és un treball d'equip, imprescindible en la ciència actual, però aquest treball de diversos investigadors en un mateix tema no dóna fruits si no hi ha científics notables que, com Àngel Pellicer, facin de cap, de *boss*, com li diuen allà, i sàpiguen coordinar aquest treball conjunt, dissenyar els experiments adequats, aportar idees noves a partir dels resultats que es van obtenint, i treballar al laboratori dia a dia, braç a braç, amb els seus col·laboradors i ajudants.

D'altra banda, el treball d'equip també es fa amb trobades periòdiques amb altres grups de biologia molecular del càncer, entre els quals cal fer esment d'altres científics espanyols rellevants que fan recerca als Estats Units,

d'edat i trajectòria semblants a la de Pellicer, com són Manuel Perucho, Mariano Barbacid, Joan Massagué o Carlos Cordón-Cardó.

Amb tot el treball de recerca dut a terme fins ara, Pellicer ha estat autor de més de noranta publicacions prestigioses en revistes internacionals, com *Science*, *Cell*, *Proceedings of National Academy of Sciences*, *Journal of Biological Chemistry*, *Molecular and Cellular Biology*, o *Oncogene*, revistes de gran repercussió en la comunitat científica. D'altra banda, Pellicer és membre de diverses societats científiques nord-americanes, com la de Patologia o la de Recerca del Càncer, i des de 1988 forma part del comitè editorial de la revista *Cancer Research* com a editor associat.

Rector Magnífic, en la mesura que m'ha estat possible he exposat la vida i l'obra de l'Excel·lentíssim Senyor Ángel Carlos Pellicer Garrido fins avui. Crec, doncs, haver parlat prou perquè, amb la vostra autoritat, li sigui atorgat el reconeixement dels seus mèrits. Per tant, Rector Magnífic, us demano que us digneu nomenar doctor honoris causa l'Excel·lentíssim Senyor Ángel Pellicer i incorporar-lo a la nostra Universitat.

# Discurs d'investidura pronunciat pel Dr. Ángel Carlos Pellicer

Reproducció de l'estructura del DNA.

Evidentment aquesta és una ocasió memorable per a mi. Agraeixo moltíssim al comitè encarregat de la nominació, als estaments rectors de la Universitat, al Senyor Rector, al degà de Ciències i al meu padrí que hagin fet l'esforç perquè se'm conferís aquest guardó que, com que és de la meva terra, encara em fa més goig que els que he rebut a d'altres institucions i en altres països. Jo he de dir que, com a científic experimental, malauradament no tinc la paraula florida del Dr. Gil, per tant no puc fer aquests discursos tan interessants, i el que faré serà una petita xerrada. De fet, la presentació del meu padrí ha estat molt acurada i, a més a més, ha explicat part del que jo us diré i pot servir d'introducció.

El títol d'aquesta lliçó és "Les bases moleculars del càncer", que com ha dit el meu padrí ha estat el meu tema de recerca en els últims disset anys.

El primer que m'agradaria que quedés clar és que el càncer és una malaltia genètica, no tant perquè sigui hereditària sinó perquè, és necessari per al creixement continuat, que les cèl·lules del tumor continuïn proliferant, ja que d'altra manera no es produiria el tumor. I perquè es produeixi aquest creixement continuat, es necessita una transmissió del caràcter tumoral des d'una cèl·lula cancerosa a les seves filles. Com ha dit el Dr. Bordons, perquè hi hagi una transmissió d'una cèl·lula, en aquest cas una cèl·lula tumoral a les seves filles, es necessita que hi hagi unes modificacions al material genètic, i el material genètic és el DNA, com molt bé ell ha dit. Per tant, aquesta modificació del material genètic que es necessita perquè es pugui transmetre el caràcter tumoral d'unes cèl·lules a les seves filles és el que fa, des d'aquest punt de vista, que el càncer sigui una malaltia genètica. El fonament del càncer és que hi ha alteracions genètiques i d'això és del que anirem parlant durant la resta de la lliçó.

Un altre concepte important és que les cèl·lules estan dirigides normalment per reguladors positius i negatius, com seria el cas de les cèl·lules que normalment creixen: les cèl·lules de la pell, les del moll de l'os, etc., etc. Ara bé, què és el que passa a les cèl·lules tumorals? Doncs, o bé hi ha un increment d'aquests reguladors positius, que aleshores rebrien el nom

d'oncògens, i la cèl·lula comença a proliferar incontroladament, o aquests es mantenen a nivells normals però es produeix una desaparició o una inactivació dels reguladors negatius. El resultat és el mateix: s'incrementa la proliferació cel·lular i dóna lloc que es manifestin com a càncer.

Per centrar el tema, és important introduir aquí una definició del que podrien ser els oncògens. Els oncògens es podrien definir d'una manera vaga, perquè evidentment és una definició operativa, com aquells gens que tenen un paper en el control de la proliferació cel·lular normal, però l'alteració estructural o d'expressió d'alguns d'aquests gens fa que les cèl·lules que tinguin aquests gens alterats es predisposin a la transformació maligna. És una definició operativa perquè no és gaire precisa, el que passa és que s'ha anat veient al llarg del temps que diferents gens que no se sabia que podien ser oncògens, després, quan s'han alterat i s'han estudiat, s'ha vist que tenien aquesta capacitat de predisposar les cèl·lules a la transformació maligna i, per tant, han entrat en l'anomenada classificació dels oncògens.

És important fer palès que els oncògens en la seva manifestació normal, que s'anomenen protoncògens, són de fet gens molt importants en les funcions cel·lulars. És a dir, evidentment nosaltres no tenim aquests gens en totes les cèl·lules perquè es produeixi càncer, sinó que els tenim perquè són molt importants en el control de la proliferació cel·lular. En tenim alguns que són factors de creixement, altres que són receptors de factors de creixement, n'hi ha d'altres que són transductors de senyals, altres que són proteïnes citoplàsmiques que tenen també una funció de transducció de senyal, i n'hi ha uns altres que són factors de transcripció, és a dir, que el que fan és que s'expressin diferents gens que són necessaris per a les diverses funcions cel·lulars, i molts d'aquests gens, que ja dic que normalment tenen la missió de fer que la cèl·lula proliferi quan li toca, si s'alteren li provoquen que proliferi quan no li toca, i això pot desencadenar el càncer.

Com ha dit el meu padrí, el Dr. Bordons, quan jo vaig arribar a Nova York fa 21 anys, vaig començar a treballar amb la transferència gènica, que en aquell moment ho fèiem només per intentar, com ha dit ell molt bé, assolir la complementació, és a dir, si hi havia una cèl·lula que no tenia un gen específic, amb DNA purificat intentàvem introduir-lo i vèiem si això complementava el gen que li faltava. Ho vam aconseguir i això va ser l'origen de les meves investigacions. Aleshores, quan vaig obtenir la plaça de professor a la Universitat de Nova York, em vaig posar a treballar al meu grup aplicant aquestes tècniques de transferència gènica per al càncer.

Quan agafàvem DNA d'un tumor i l'extrèiem per mètodes químics, el precipitàvem amb fosfat càlcic, i el posàvem en unes cèl·lules que anomenàvem normals. Si hi havia algun oncogen amb aquest DNA, aleshores alguna cèl·lula l'agafava i canviava la seva morfologia. Aquest assaig era una de les maneres d'identificar que aquest DNA inicial, que provenia d'un tumor, realment contenia un oncogen.

Aquesta tècnica que nosaltres vam desenvolupar no solament es pot utilitzar per identificar que un DNA tumoral té oncògens, sinó que també la vam aplicar per dissenyar estratègies que permetien l'isolament dels oncògens, oncògens que no es coneixien, perquè ja dic que aquesta primera tècnica el que fa és identificar que un DNA té oncògens, però el que necessitàvem per continuar treballant era isolar-los, estudiar-los i caracteritzar-los molecularment. Això va ser part del treball durant els primers anys que érem a la Universitat de Nova York, entre el 80 i el 85.

El que vam trobar quan utilitzàvem aquelles tècniques per identificar i finalment isolar els oncògens és que, si comparàvem la seqüència d'un d'ells amb la que tenia un teixit normal, és a dir, si miràvem base per base el DNA, només hi havia una base diferent. El gen tenia a la zona codificant 189 aminoàcids que, multiplicat per tres bases per aminoàcid, fan 567 bases i només n'hi havia una que era canviada del protoncogen, és a dir, de la versió normal a l'oncogen. I això semblava que era suficient perquè aquest gen predisposés la cèl·lula que el contenia a transformar-se en maligna, és a dir, va ser un dels descobriments curiosos perquè nosaltres esperàvem que serien unes alteracions molt més fortes, però vam trobar que només amb una base de diferència era suficient perquè el gen es transformés de normal a oncogen.

Nosaltres i altres laboratoris d'arreu del món vam fer estudis en què buscàvem el DNA de tumors. Nosaltres treballàvem amb sistemes animals, però hi havia altres laboratoris que ho feien amb tumors humans, els analitzaven utilitzant aquestes tècniques i veien que tenien oncògens. Nosaltres estàvem convençuts que això era molt important per al càncer, però hi havia gent, i és saludable per a la ciència que hi hagi gent escèptica, que deia: bé el que heu trobat vosaltres són uns gens que estan mutats a una cèl·lula tumoral, però com sabeu que aquests gens no són simplement una conseqüència del procés tumoral que evidentment altera la cèl·lula?, o bé simplement el que s'anomena un passatger que accidentalment és una mutació que hi ha, però que no té res a veure amb l'origen del càncer? Llavors,

l'única manera d'intentar demostrar que aquests gens no solament estaven associats amb el càncer, sinó que n'eren l'origen, era intentar reproduir el tumor en un animal introduint-li l'oncogen a totes les cèl·lules. Això requeria una manipulació genètica, s'agafava el DNA de l'oncogen, era injectat a ous fertilitzats de ratolí i es reimplantaven a un ratolí femella que estava preparada hormonalment. Després de la gestació tenia diversos ratolins, dels quals un percentatge, que normalment és entre un 10% i el 30%, havien incorporat aquest gen que li havíem injectat. Això s'analitzava molecularment per identificar els animals d'aquesta camada que tenien el gen estudiat i es vigilava els que eren positius per a l'oncogen, per veure si els sortia algun tumor o no. He de dir que si dels animals que hi ha a la camada només tres tenen l'oncogen i els altres no tenen res, aquests últims són uns controls perfectes perquè l'única diferència genètica entre els animals que no tenen l'oncogen i els que el tenen és precisament aquest gen. Així, doncs, són exactament iguals i viuen en les mateixes condicions, etc.

Vam trobar que als animals que tenien l'oncogen se'ls desenvolupaven de manera espontània tumors. Per tant, no solament havíem aconseguit veure que els oncògens eren una cosa que es correlacionava molt des del punt de vista estadístic amb la presència de càncer, sinó que només afegint al material genètic d'un animal aquest gen es produïen de manera espontània i amb una incidència elevada tumors en els animals. I a més a més, segons com es manipulés el gen, no solament es produïen tumors sinó que eren el mateix tipus de tumors que aquells d'on havíem isolat nosaltres l'oncogen, i per tant d'alguna manera es tancava el cercle que demostrava que aquests gens tenien un paper molt important en l'origen del càncer.

De totes maneres, hi havia algunes observacions que no encaixaven, sobretot una que ja feia molts anys que s'havia fet, en la qual si algú fusionava cèl·lules tumorals amb normals, molt freqüentment les cèl·lules, en lloc continuar sent tumorals, es transformaven en normals. Encara que no ho he aclarit abans: els oncògens actuen de manera dominant, és a dir, que si un té una cèl·lula normal i hi introdueix el DNA d'un oncogen, la cèl·lula es transforma. Aleshores, si això fos l'única cosa important en el càncer, quan es fes aquest experiment de fusió entre una cèl·lula tumoral que tingués alguns oncògens activats amb una de normal, el resultat hauria de ser una cèl·lula tumoral, i el que sortia era el contrari. Llavors, el que deia era que hi ha no solament gens dominants que quan estan activats produeixen càncer, sinó que en les cèl·lules normals hi ha uns gens que tenen funcions de

reguladors negatius i que es necessiten les dues coses, que s'activin alguns oncògens, però també que s'inactivin alguns gens supressors de tumors. A la fusió la cèl·lula tumoral aportava els oncògens activats, però la cèl·lula normal aportava els seus gens supressors de tumors i això era suficient perquè el fenotip resultés normal. Això, evidentment, va comportar el desenvolupament d'una altra branca de l'estudi de l'oncologia molecular, que és l'estudi dels gens supressors de tumors.

Els gens supressors de tumors són aquells conjunts de gens que controlen d'una manera inhibitòria, és a dir, reprimint la proliferació cel·lular i la inactivació dels seus dos al·lels que predisposa la cèl·lula a la transformació maligna. Cada cèl·lula té dues còpies, anomenades al·lels de cada gen, una del pare i una altra de la mare. Amb els oncògens, només que tinguis una còpia alterada és suficient per predisposar la cèl·lula al creixement tumoral, però dels gens supressors de tumors, com que són inhibitoris, el que es necessita és que les dues còpies s'inactivin perquè les cèl·lules quedin predisposades a la transformació maligna. Aquesta és l'altra branca de l'equació que explica el càncer.

La mecànica inicial per estudiar-la és semblant a la dels oncògens, s'estudien els tumors i es veu que hi ha gens que estan inactivats. Però ¿com demostrem que això no és només una correlació o no és una cosa accidental i que no és el resultat sinó la causa del càncer? Altra vegada hem de recórrer a la manipulació genètica, i el que es fa aleshores és inactivar el gen d'interès. Per això es fa una recombinació homòloga que inactiva un dels dos al·lels en una cèl·lula que s'anomena cèl·lula troncal. Aquesta cèl·lula és capaç, amb la manipulació genètica adequada, de produir un ratolí sencer. Aleshores aquest ratolí té un dels dos gens inactivats a totes les cèl·lules, i quan es creuen dos ratolins d'aquests, per les lleis de Mendel, una quarta part tindrà els dos al·lels inactivats. Quan es van fer aquests estudis amb els gens supressors de tumors, es va demostrar que els animals que tenien inactivades les dues còpies d'un gen supressor de tumor desenvolupaven un nombre elevat de tumors. No solament això sinó que es va estudiar aleshores en humans i es va veure que hi havia càncers familiars en què la primera cosa que es trobava era que hereditàriament hi havia una còpia alterada, i quan la descendència d'aquestes persones desenvolupava tumors, es veia que tenien l'altra còpia inactivada. És a dir, es va poder comprovar que tant al laboratori com a la vida real aquesta era la segona branca que ens faltava per poder explicar les alteracions genètiques que produïen el càncer.

De moment s'han isolat un centenar d'oncògens, o sigui que al voltant de cent gens fan unes funcions molt importants que si s'alteren és possible que es produeixi un càncer. En alguns casos com c-myc al limfoma de Burkitt o el bcr-abl a la leucèmia mieloide crònica, el 100% dels malalts han de tenir una alteració d'aquests gens, però en molts altres tipus de tumor hi ha un percentatge més gran o més petit d'alteracions d'aquests oncògens. El que passa és que hi ha una combinació d'alteracions en oncògens i gens supressors de tumors en tots els càncers, si bé encara no s'ha identificat la combinació precisa de gens en cada tipus tumoral. Des del punt de vista epidemiològic, es creu que es necessiten de quatre a sis alteracions genètiques a la cèl·lula perquè es desenvolupi com a tumor. Això són bones notícies perquè si només calgués una alteració genètica, seria molt fàcil que una persona tingués càncer.

Tot això que hem estat dient és la patogènia del càncer, com s'anomena en termes tècnics. És a dir, el mecanisme molecular del càncer és la suma de l'acumulació d'alteracions genètiques en els oncògens i en els gens supressors de tumors. Això és el més important de la lliçó, és a dir, que el càncer es produeix per una suma d'alteracions en aquests grups de gens. Si les alteracions es produeixen en els tipus de gens adequats, que són diferents per cada tipus cel·lular i en el nombre adequat, es pot produir el càncer.

Aquests estudis no solament han servit per a això, és a dir, per demostrar que els mecanismes moleculars del càncer són les alteracions en els oncògens i en els gens supressors de tumors, sinó que, com he dit a la part primera de la lliçó, ens han indicat com s'alteren aquests gens, bé com s'activen els oncògens o bé com s'inactiven els gens supressors de tumors, per mutacions. Això també serveix per demostrar, i d'alguna manera comprovar, l'etiologia o les causes del càncer, perquè tots els agents que tinguin capacitat de produir alteracions genètiques, mutacions, en els oncògens o en els gens supressors de tumors són potencialment causes de càncer. Per exemple se sap que al tabac hi ha carcinògens químics que produeixen aquestes alteracions dels gens i poden provocar el càncer. Per altra banda, el sol, per la radiació ultraviolada, si la pell no té la protecció adequada, és un altre mutagen ambiental conegut, així com el tipus d'alimentació, amb greix, etc. etc. És a dir, que els mutàgens, tant els naturals (radiació solar o alguns aliments que tenen carcinògens o mutàgens naturals) com els artificials (compostos químics que es produeixen en el tractament dels aliments o bé compostos químics derivats d'alguna reacció química de productes

industrials) són possibles causes del càncer, i per tant cal vigilar per no entrar-hi en contacte.

Per a què ha servit tot això de l'estudi dels oncògens, a banda que és molt important aclarir quins són els mecanismes de la patogènia i l'etiologia del càncer? Evidentment, ja avui dia s'utilitza per al diagnòstic del càncer. Com he dit abans, en la leucèmia mieloide crònica hi ha una translocació del cromosoma 9 al cromosoma 22 que canvia l'estructura d'un oncogen (bcr-abl); si no es troba aquesta translocació amb l'oncogen bcr-abl no es pot diagnosticar que aquest malalt en pateixi. Encara que clínicament ho sembli, si no té aquesta alteració genètica molecular no té una leucèmia mieloide crònica. A vegades s'ha utilitzat per fer un diagnòstic de recaiguda abans que hi hagi símptomes, per exemple, amb les tècniques modernes, ja que es pot diagnosticar si hi ha un oncogen en una cèl·lula tumoral entremig d'un milió de cèl·lules normals; per tant, dóna molta sensibilitat al diagnòstic que abans no es podia tenir, perquè no es coneixien les alteracions moleculars. També s'utilitzen les alteracions moleculars dels tumors per fer un pronòstic més acurat de la malaltia.

El repte que tenim és utilitzar tots aquests coneixements per a la teràpia del càncer. Això és el que estem començant, ja que hi ha diversos temes que explorem. Jo de l'únic que parlaré serà dels inhibidors de la farnesil transferasa perquè l'últim any i mig ho hem treballat al laboratori.

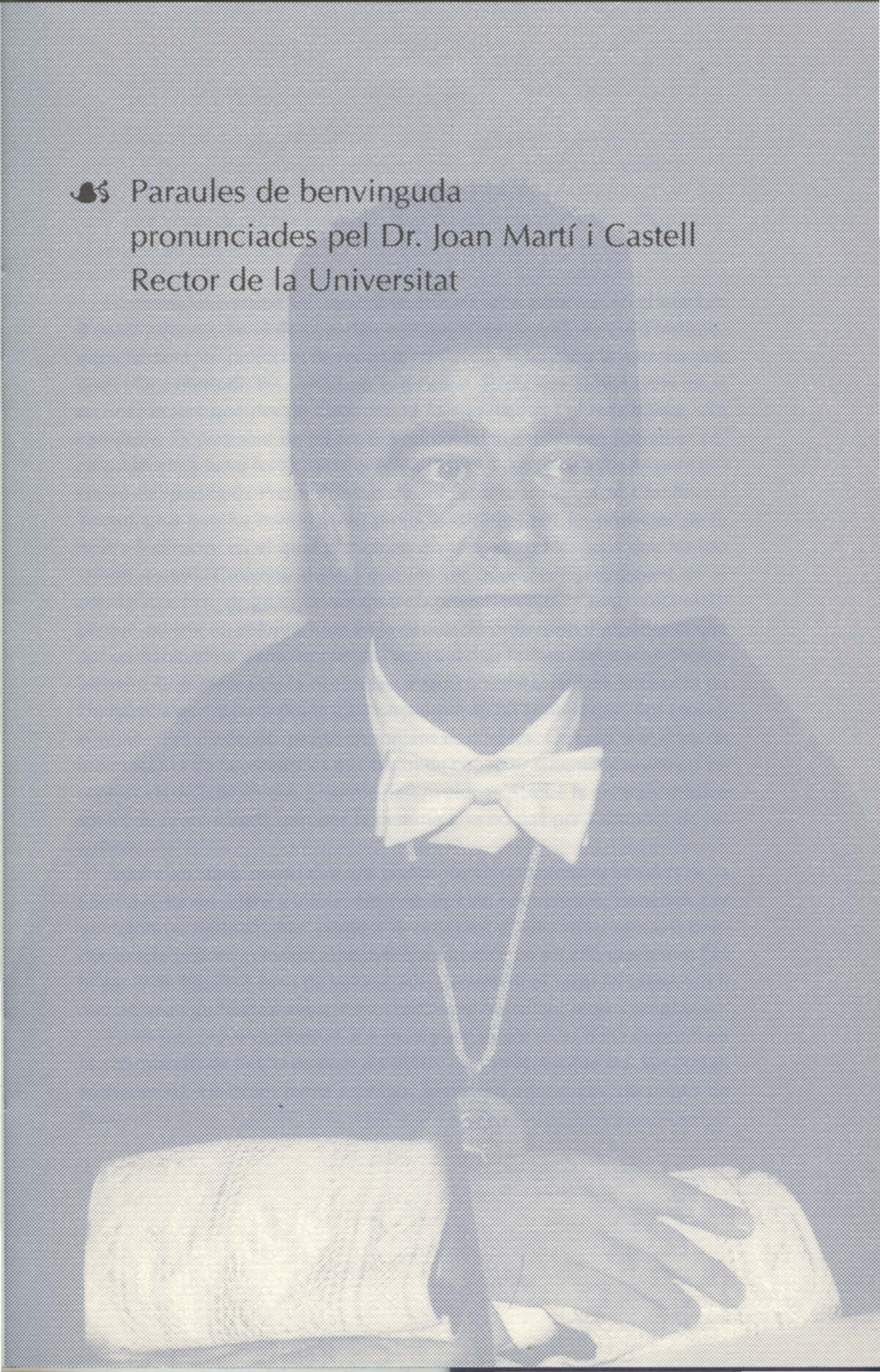
Utilitzem com a sistema model uns ratolins transgènics als quals surten tumors de mama perquè tenen un oncogen activat, el ras, aquest en què nosaltres treballem. Si aleshores dissenyem una molècula química que inhibeix l'acció d'aquest oncogen, la podem utilitzar per estudiar la seva eficàcia antitumoral en els ratolins transgènics. Designem dos grups de ratolins, els que estan tractats amb vehicle, és a dir, no tractats amb la droga sinó amb els controls, en els quals el tumor continua creixent i els acaba matant. En l'altre grup de ratolins, germans dels controls, quan el tumor té cent mil·límetres cúbics de volum, se'ls dóna aquesta droga que inhibeix l'acció de l'oncogen ras, precisament el que ha desencadenat la producció del tumor. Els tumors no creixen i l'animal continua vivint tranquil·lament. Això és el començament del que anomenaríem les teràpies de disseny del càncer perquè no solament intenten matar les cèl·lules que creixen, que és el més normal amb la quimioteràpia o la radioteràpia, sinó que se'ls dóna un producte que se sap que específicament contraresta l'alteració molecular que comporta aquest tipus de tumor. Evidentment, això de moment només

s'aplica a ratolins però, és clar, la companyia farmacèutica que treballa amb nosaltres (Merck) està intentant portar-ho a l'aplicació clínica.

L'últim concepte relacionat amb això, però més futurista, s'anomena teràpia gènica del càncer. Coneixent quines són les alteracions genètiques que tenen les cèl·lules tumorals, la teràpia gènica del càncer té com a objectiu afegir a la cèl·lula gens que, o bé bloquegin l'acció dels oncògens, o afegeixin un gen supressor de tumor que ara no està funcionant perquè està inactivat. Per tant, compensar les alteracions que hi ha a les cèl·lules tumorals. Aquest és l'objectiu a llarg termini, i evidentment ja hi ha protocols que hi estan treballant, però encara està al començament. Aquest és l'objectiu final: que es pugui tractar el càncer utilitzant els mecanismes que el produeixen. Com que la causa són unes alteracions genètiques específiques, que el puguem curar corregint aquestes alteracions genètiques a la cèl·lula tumoral també específicament.

Moltíssimes gràcies per la vostra atenció.

## Paraules de benvinguda pronunciades pel Dr. Joan Martí i Castell Rector de la Universitat



La nostra Universitat va creixent en tots els seus aspectes: en el nombre d'ensenyaments, en el de departaments, en el de centres, en els d'instituts; especialment, en projectes de recerca; en l'avenç respecte a la reforma dels nous plans d'estudi. Etc., etc. I no vull deixar de dir que també creix en el reconeixement que des de l'exterior, el més immediat i el més llunyà, s'hi manifesta. És pertinent de recordar avui col·lectivament, per subratllar encara més el caràcter festiu, ultra que acadèmic, d'aquest acte, la recent concessió del prestigiós Premi Príncep d'Astúries a la Investigació Científica i Tecnològica que ha merescut un projecte codirigit per un professor de la nostra Institució, en el qual participen diversos deixebles seus que ho són també nostres. Creixem, doncs; que vol dir que anem progressant en el prestigi que hem de guanyar-nos amb els propis esforços. Costa; costa molt, perquè exigeix un voluntarisme en la dedicació professional superior al que pot ser habitual en altres àmbits de l'activitat dels homes i les dones. Probablement la grandesa de la nostra tasca rau considerablement justament en l'exigència que suposa dur-la a terme sempre en un context que, fins i tot en el millor dels casos, no aporta els mitjans desitjables. Qui sap si el destí de la formació i de la recerca és que hagin de convertir sistemàticament en incentius els dèficits en què s'han de desenvolupar. També la creació artística sovint se sent incitada més per la penúria que no pas per l'abundor de recursos...

Sigui com sigui, penso que ens podem sentir notablement satisfets de la feina que estem duent a terme. No tant, és clar, com perquè, dominats per un cofoisme injustificable, perdem la capacitat d'autocrítica que ens condueixi a la millora constant, que mai ens satisfaci, en tot allò que tenim l'obligació de fer. Però hem de valorar adequadament el camí recorregut, a fi que en una equilibrada autoestima continuem treballant sense complexos.

Hi ha una prova confortant que indica que estem en la bona direcció en la construcció de la Universitat: els amics i les amigues que ens fan costat. Sortosament, en tenim molts i moltes, també en aquest cas, de prop i de lluny.

Avui no és que en guanyem dos de nous en els doctors Jaume Gil Aluja i Ángel Carlos Pellicer Garrido. No, perquè ja ho eren, amics nostres. Anem més enllà: els convertim en dos membres més de la nostra comunitat. La qual cosa significa, és clar, que aquesta Institució s'enriqueix, perquè ells hi han accedit, amb dues personalitats notablement destacades en dues àrees de coneixement tan distintes l'una de l'altra, com importants ambdues en el progrés en el benestar social.

Altra vegada, per tant, la Universitat reuneix en un mateix acte solemne dos investigadors d'àmbits aparentment distanciats. Dic aparentment, perquè estic profundament convençut de la validesa del concepte global de ciència i, doncs, del fet que res no està deslligat de res, encara que ho pugui semblar; fins i tot quan parlem d'economia i de medicina, com és el cas d'avui. Afortunadament, cada vegada és més estesa l'opinió que la realitat s'ha d'analitzar des de la consideració de la seva totalitat, és a dir, entenent que qualsevol parcel·la seva no és una realitat més, sinó un aspecte determinat d'ella.

La Universitat practica en sessions com aquesta la incentivació a la interdisciplinarietat, que respon a la creença de la interdependència dels coneixements, que convergeixen, a la fi, en el saber, amb majúscules. És la recuperació necessària d'una idea universal del món.

He afirmat en altres ocasions semblants a aquesta que la investidura de doctor honoris causa ha de suposar un guany superior per a la Universitat que l'atorga que no pas per a la persona distingida; i que aquesta consideració ha de ser un paràmetre, si no suficient, sens dubte necessari, que asseguri que honorem amb rigor.

En cap cas no hem deixat d'aplicar aquesta regla. Avui, tampoc. Els professors Jaume Gil Aluja i Ángel Carlos Pellicer Garrido enalteixen aquesta casa amb el prestigi que els ha fet destacar en els camps en què cadascú treballa. Tots dos, des d'aquestes terres d'origen, Reus i Tarragona, han estat i són embaixadors excel·lents nostres; han enriquit el renom de totes dues ciutats amb les aportacions cabdals que els han fets mereixedors del reconeixement científic internacional.

* * *

El doctor Jaume Gil Aluja, amb aquest doctorat honoris causa suma un premi més a una llarga llista de guardons a la seva tasca en tant que economista, entre els quals, altres dos doctorats de la Universitat de Sofia (Bulgària) i de l'Estatal Econòmica de Bielorússia (Minsk).

No és pertinent que faci referència als seus mèrits personals. Tanmateix, sí que vull subratllar que, des d'una llarguíssima experiència com a professor universitari -és catedràtic de la Universitat de Barcelona des de l'any 1967-, ha estat un col·laborador decisiu en la construcció i consolidació de la nostra actual Facultat de Ciències Econòmiques i Empresarials. Teníem, doncs, respecte a ell, un doble deute: en tant que investigador, per descomptat, i també en tant que entusiaste contribuïdor en la posada en marxa d'un dels nostres centres; també en aquest cas a partir d'una experiència notable en la gestió universitària.

Em consta, encara que jo no sigui de la seva especialitat, que destaca singularment en allò que s'anomena en economia els conjunts o subconjunts borrosos i la teoria de la incertesa. Una línia que ha empès en la nostra Universitat i en la qual hem d'excel·lir en la competitivitat amb les altres.

La incertesa, de fet, tot i que sigui amb la seva accepció més general i fins i tot col·loquial, és una de les condicions més essencials en el coneixement científic, es miri des de l'angle que es vulgui i s'apliqui en l'àmbit que sigui. Què és sinó el dubte metòdic? Precisament l'aplicació metodològica del concepte, el fa esdevenir un element imprescindible per l'avenç del coneixement. Res més allunyat de la ciència que la certesa; goso dir més encara: el totalitarisme, no necessàriament polític, s'ha d'aferrar en una prepotent i absolutament falsa seguretat de certitud.

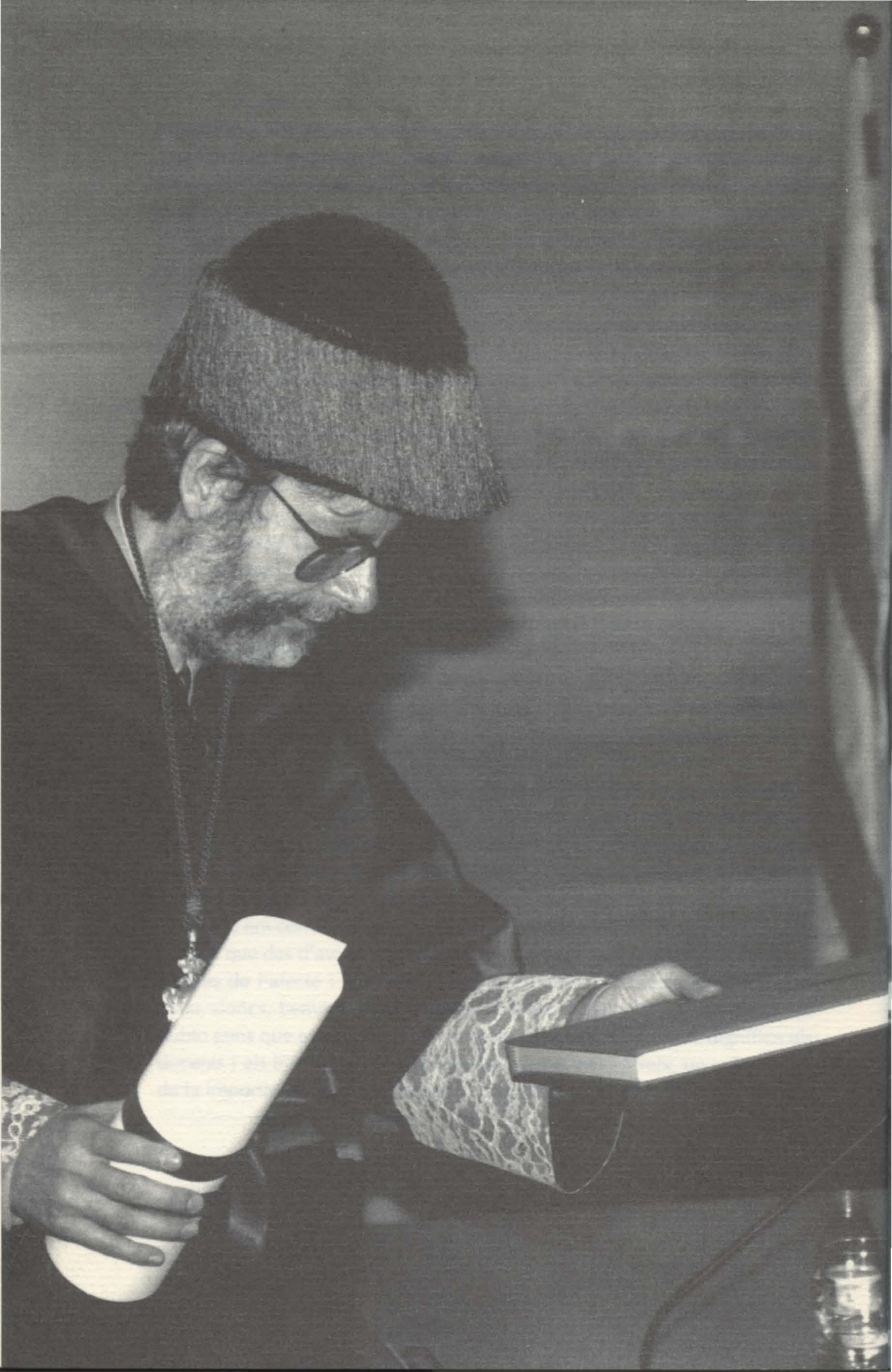
Honorem, conseqüentment, en el doctor Jaume Gil Aluja una notable dedicació científica; la qualitat d'universitari en la significació més extensa del terme; i, encara, el conreador i divulgador d'una teoria d'especial interès en el món de l'economia contemporània.

* * *

Si el món econòmic condiciona la qualitat de vida dels éssers humans, què hem de dir de la medicina? El professor Ángel Carlos Pellicer Garrido n'és un singular professional, la capacitat científica del qual l'ha dut a dirigir el laboratori de recerca sobre mecanismes moleculars del càncer al departament de patologia de la New York University Medical School.

El doctor Pellicer Garrido ha estat i és un dels investigadors més rellevants en la recerca dels mecanismes d'activació dels oncogens i de la seva funció en els processos de transformació de cèl·lules malignes.

No cal que subratllem la importància social de la dedicació professional en una especialitat que provoca tantes angoixes i desesperances en la vida de les persones. Fins al punt, que el càncer és avui emblemàticament un





UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI